



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Gebrauchsmusterschrift**
⑩ **DE 299 17 306 U 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 L 29/14
A 61 F 2/04

②① Aktenzeichen:	299 17 306.2
②② Anmeldetag:	1. 10. 1999
④⑦ Eintragungstag:	9. 3. 2000
④③ Bekanntmachung im Patentblatt:	13. 4. 2000

③⑩ Unionspriorität:
98/25674 04. 12. 1998 US

⑦③ Inhaber:
Bio-Vascular, Inc., St. Paul, Minn., US

⑦④ Vertreter:
Kador und Kollegen, 80469 München

⑤④ Stent-Hülle

⑤⑦ Stentüberzug, dadurch gekennzeichnet, daß er natürliches Gewebe umfaßt, das so bemessen und angepaßt ist, daß es über einen expandierbaren Stent gezogen und in situ bei der Expansion des Stents in einer Weise gedehnt werden kann, daß der Überzug seine Integrität beibehält und das Auftreten und/oder Ausmaß von Intimahyperplasie im Vergleich mit einem Stent ohne diesen Überzug verringert.

DE 299 17 306 U 1

DE 299 17 306 U 1

27.10.99

1

Stentüberzug

Die vorliegende Erfindung betrifft Stents bzw. selbstexpandierende Endoprothesen und eine Verringerung der auftretenden Restenose und insbesondere der Restenose aufgrund von Intimahyperplasie im Verlauf der Verwendung solcher Stents. Nach einem zugehörigen Gesichtspunkt betrifft die Erfindung Schichten und Überzüge für die Verwendung auf diesen Stents.

In den letzten Jahren wurde eine Anzahl von Verbesserungen und Fortschritten auf dem Gebiet der perkutanen, transluminalen Koronarangioplastie ("PTCA") erreicht. Die intravaskuläre Implantation von Stents ergab sich wiederum aufgrund der Notwendigkeit, einen plötzlichen Gefäßverschluß zu behandeln und die Restenose nach einer Angioplastie zu verhindern. Koronare Stents stellten seit der Einführung der Ballonangioplastie in den 70er Jahren den ersten wichtigen Durchbruch in der chirurgischen Kardiologie dar. Vor der Verwendung von Stents war es wahrscheinlich, daß 30 bis 40 % der Patienten, bei denen ein koronares chirurgisches Eingriffsverfahren vorgenommen worden war, Restenose erlitten. In den letzten klinischen Untersuchungen fielen die Restenoseraten auf 10 bis 20 % aller Verfahren, bei denen Stents verwendet wurden, dies veranlaßte die Gemeinschaft der Kardiologiechirurgen zu einer schnellen Übernahme von koronaren Stents.

Der Handel mit kardiovaskulären Stents erreichte im Jahr 1998 einen ungefähren jährlichen Umsatz von 2 Milliarden Dollar, wobei ein weiteres Wachstum erwartet wird. Siehe L. Haimovitch, Cardiovascular Device Update 4(11):1-5, November 1998. Die Firmen, die

DE 299 17 306 U1

27.10.99

2

Stents entwickeln oder bereits handeln, umfassen Johnson & Johnson Interventional Systems / Cordis, Medtronic, Pfizer/Schneider und Arterial Vascular Engineering, gemeinsam mit Angio Dynamics, Biotronik, Boston Scientific Corporation, C.R. Bard, Cook, Inc., Devon Medical, Global Therapeutics, Guidant Corporation und Progressive Angioplasty Systems.

Die Restenose stellt für die Kardiologen jedoch noch immer ein Problem dar. Typischerweise wird die Restenose als aus zwei Komponenten bestehend betrachtet - das Zurückfallen (Zusammenbruch der Arterie, nachdem sie geöffnet wurde) und die proliferative Reaktion (Entstehung von Narbengewebe). Obwohl Stents das Zurückfallen verhindern, sind sie gegenwärtig nicht in der Lage, die Entstehung von Narben zu hemmen. Aufgrund der unvermeidlichen Verletzung der Gefäßoberfläche können Stents in der Praxis tatsächlich die Entstehung von Narbengewebe verstärken. Es wurde eine Anzahl von Verfahren nahegelegt, um das Problem der Restenose zu lösen, dazu gehört die Anwendung einer koronaren Bestrahlung, um die Wucherung zu unterdrücken.

Siehe zum Beispiel Donald F. Phillips, JAMA, Medical News & Perspectives - 1. Mai, 1996, "New Ideas on Pathology of Restenosis", worin die Art und Weise beschrieben wird, in der die Langzeitvorteile von PTCA als Mittel zur Behandlung einer koronaren Arterienerkrankung weiterhin durch Restenose beeinträchtigt sind, die innerhalb von 6 Monaten nach der Durchführung des Verfahrens bei 30 bis 50 % der Patienten entsteht. Die vorherrschende Ansicht ist, daß das Angioplastieverfahren die Koronarwand beschädigt, was zu einer Aktivierung der Thrombozyten führt, die bewirkt, daß die Zellen des vaskulären glatten Muskels wuchern und zur beschädigten Stelle des Gefäßes wandern, wo sie sich sammeln. Dadurch entsteht eine extrazelluläre Matrix, die eine Intimaläsion bildet, die zu einer Verringerung der Querschnittsfläche des Lumens führt, wo-

DE 299 17 306 U1

durch der Blutfluß gestört wird. Der Artikel von Phillips legt nahe, daß eine Verhinderung der Restenose ein kombiniertes Verfahren erfordern könnte, das eine mechanische Einrichtung, die der geometrischen Umformung widersteht, und ein pharmakologisches Mittel einschließt, das die Zellwucherung hemmt.

In dieser Richtung wurde eine Vielzahl von Versuchen beschrieben, um das Einwachsen von Zellen und die Intimahyperplasie zu verhindern, diese schließen Modifikationen der Gestaltung des Stents selbst als auch die Verwendung von Schichten und Überzügen ein. Insbesondere wurde eine Vielzahl von Verfahren und Materialien für die Verwendung beim Überziehen von Stents beschrieben. Fouere (WO 9816172) offenbart zum Beispiel einen mit einem Ballon expandierbaren Stent, der auch in der Mitte gebogen werden kann, damit er sich geraden oder gekrümmten Gefäßen anpaßt. Dieser Stent umfaßt einen mit einem Laser bearbeiteten dünnen Metallschlauch mit einem radial expandierbaren Sieb an den Enden und zentralen Zickzack-Verbindungen mit einem biologisch kompatiblen Überzug. Der Überzug wird als flexibles synthetisches Material, wie Polyurethan, Siliconkautschuk oder Polyester, beschrieben, um das Eindringen des Endothels durch das Sieb und in den Schlauch zu verhindern.

Chu et al. (Internationale Patentanmeldung Nr. WO 9800090, auf Baxter übertragen) beschreibt ein schlauchförmiges, mit einem Stent verbundenes Transplantat, das alternierend in radial verengten und radial gedehnten Konfigurationen verwendet wird, mit einem ersten bzw. zweiten Durchmesser. Dieses Stenttransplantat umfaßt einen kontinuierlichen, schlauchförmigen Polytetrafluorethylenüberzug, der auf dem Stent gebildet ist, der seitliche Öffnungen im Stent umfaßt, wenn der Stent mit dem radial erweiterten Durchmesser vorliegt. Dieser Polytetrafluorethylenüberzug umfaßt eine schlauchförmige Außenschicht, die aus gedehntem, gesintertem

Polytetrafluorethylen hergestellt wurde. Diese Außenschicht ist über der Außenoberfläche des Stents, so daß der Stent zwischen der Außenschicht und einem schlauchförmigen Basistransplantat aus gedehntem, gesintertem Polytetrafluorethylen festgehalten wird.

Solovay beschreibt in US-Patent Nr. 5 769 884 (auf Cordis übertragen) ein endovaskuläres Implantat mit geregelter Porosität für ein beschädigtes oder verengtes Blutgefäß. Dieses Implantat umfaßt einen Stent mit einer expandierbaren Rahmenstruktur und einen Stentüberzug mit zwei Bereichen mit unterschiedlicher Porosität.

Buirge et al (US-Patent Nr. 5 693 085, auf Scimed Life Systems übertragen) beschreibt eine vaskuläre Prothese, die einen Stent mit einer Gewebeschutzhülse aus Kollagen umfaßt, wobei das Kollagen in einer schrägen Dehnungsorientierung zum Stent vorliegt. Das Patent umfaßt eine Kombination aus einer vaskulären Prothese, die einen Stent mit dehnbarem Stützgitter umfaßt, und einer bedeckenden Gewebeschutzhülse und/oder Decklage aus einem Kollagenmaterial einschließt.

Schließlich beschreiben House et al. (US-Patent Nr. 5 620 763, auf Gore & Assoc. übertragen) einen dünnwandigen, porösen, nahtlosen Kunststoffschlauch für die Verwendung als intraluminales, vaskuläres Transplantat oder als Überzug für einen intraluminalen Stent. Der Schlauch kann eine Wanddicke im Bereich von weniger als 0,1 mm bis weniger als 0,006 mm, vorzugsweise etwa 0,2 mm haben. Es wird auch ein Schlauch beansprucht, der von zwei Schichten einer 0,05 mm dicken Membran mit einer dazwischenliegenden 0,013 dicken, nicht porösen Schicht aus fluoriertem Ethylen-Propylen hergestellt ist. Die PTFE-Schichten sind so orientiert, daß ihre Fibrillen senkrecht angeordnet sind, und der Schlauch wird wie eben beschrieben hergestellt.

Die Verwendung von Stentüberzügen wird im allgemeinen durch viele Gesichtspunkte begrenzt, diese schließen die Notwendigkeit ein, ein Überzugsmaterial zu finden, das ausreichend biologisch kompatibel ist. Solche Materialien sollten auch ausreichend dünn sein, so daß sie nicht übermäßig zur Größe des bereits begrenzten Stents beitragen, sollten jedoch für den gewünschten Zweck noch ausreichend fest sein. Die Möglichkeit, ein dünnes Material zu erzielen, wird jedoch oft durch die damit verbundene mangelnde Festigkeit oder Integrität beeinträchtigt.

Für Stentüberzüge wurde auch eine begrenzte Anzahl biologischer Materialien verwendet oder vorgeschlagen. Siehe zum Beispiel H.B. Lin et al. Proceedings of the 24th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, 22. bis 26. April 1998, und Vanderwalde et al., Stent-Graft (SG) with Pericardium (BP): Acute Results in Porcine Coronary Arteries, TCT-14 (Zusammenfassung) American J. Cardiol, S. 5S - 6S, Oktober 1998. Die Arbeit von Vanderwalde et al. soll "dünnes BP" verwenden, das durch eine "spezielle Behandlung" erhalten wird. Die Zusammenfassung selbst bietet wenig Einzelheiten und spricht nur von einem Verfahren, das den Erhalt eines Perikards und dessen Einnähen in einen Schlauch umfaßt, der dann auf einem Stent angeordnet und mit Nähten am Stent angebracht wird. Es gibt keinen Hinweis darauf, daß das Gewebe in irgendeiner Weise behandelt wird oder daß der erzeugte Schlauch der begrenzten Größe des Stents genau angepaßt wird. Die Zusammenfassung beinhaltet, daß der Schlauch einfach mit einem ausreichenden Durchmesser erzeugt wird, so daß er dem erweiterten Durchmesser des Stents angepaßt ist, und dann durch die beschriebenen Strukturen auf dem eingezwängten Stent in seiner Position gehalten wird. Es gibt auch keinen Hinweis auf die tatsächliche Dicke des "dünnen" Materials oder die Art und Weise, in der diese "spezielle Behandlung" vorgenommen werden könnte, um ein solches Material zu erhalten. Angenommen, es läßt sich feststellen, daß diese Behandlung das Ab-

schälen des Perikards, im hydratisierten Zustand, beinhaltet, zeigt hier ein Vergleichsbeispiel, daß ein solches Verfahren für kommerzielle Zwecke schlecht abgestimmte Ergebnisse bei absoluter Dicke, einheitlicher Dicke, Festigkeit und Konsistenz liefert.

Somit sind offensichtlich Materialien und Verfahren zur Verringerung oder Beseitigung der Intimahyperplasie notwendig, die optimal abgestimmte Eigenschaften, wie Wirksamkeit, Anpassungsvermögen an verschiedene Formen eines Stents, Verfügbarkeit und Kosten, bieten. Wenn biologische Gewebe für diese Zwecke verwendet werden, sind besonders Materialien gefordert, die diese und andere Merkmale zusammen mit einer besseren Kombination von absoluter Dicke und Konsistenz und einheitlicher Dicke bieten.

Die vorliegende Erfindung stellt einen Stentüberzug bereit, der so angepaßt ist, daß er als Sperre zwischen dem expandierbaren vaskulären Stent und der Gefäßoberfläche wirkt. Der Stentüberzug ist so gestaltet, daß er auf einem Stent (z.B. einem expandierbaren Metallstent) angeordnet werden kann, der sich perkutan in einer Mammalia-Vene oder -Arterie entfaltet. Der Stentüberzug bewirkt, daß der Öffnungsgrad der Vene oder Arterie nach der Anordnung des Stents zunimmt und das Auftreten und/oder Ausmaß von Intimahyperplasie im Vergleich mit einem identischen Stent ohne diesen Überzug geringer wird.

Nach einem weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung einen Stentüberzug bereit, der ein natürliches Gewebe umfaßt, das so bemessen und angepaßt ist, daß es über einem expandierbaren Stent angeordnet und in situ, beim Erweitern des Stents, in einer solchen Weise gedehnt werden kann, daß der Überzug seine Integrität beibehalten kann und daß das Auftreten und/oder Ausmaß von Intimahyperplasie im Vergleich mit einem Stent ohne diesen Überzug geringer wird. Der Stentüberzug bietet im Vergleich mit einem

Perikardüberzug, der auf anderen Wegen hergestellt wurde, auch eine bessere Kombination von absoluter Dicke, einheitlicher Dicke und physikalischen Eigenschaften (z.B. Festigkeit).

Der Stentüberzug kann geformt (z.B. gewellt bzw. gekräuselt bzw. in Fältchen gelegt (nachfolgend als gekräuselt bezeichnet)) werden, so daß er im wesentlichen die Form des eingezwängten Stents annimmt, und danach bei der Expansion des Stents gedehnt werden, so daß er sowohl die Form als auch den Durchmesser des expandierten Stents einnimmt. Diese Dehnung wird, im Gegensatz zur Elastizität des Materials selbst, vorzugsweise weitestgehend durch physikalische Maßnahmen erreicht, indem zum Beispiel der Überzug auf dem eingezwängten Stent gekräuselt wird und sich bei der Expansion des Stents glätten kann. Wahlfrei kann das Material jedoch zum Beispiel auch als Elastizitätselement beitragen, besonders in der gedehnten Form, so daß es sich geringen Schwankungen der Größe anpaßt und fester sitzt.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform ist das natürliche Gewebe von Mammalia stammendes festes Gewebe und ist an sich für den gedachten Zweck ausreichend dünn und biologisch kompatibel oder kann es in der hier beschriebenen Weise dazu gebracht werden. Das Wort "dünn" und dessen Abwandlungen, die bei der Beschreibung des erfindungsgemäßen Stentüberzugs verwendet werden, betrifft ein Gewebe, das beim Einsetzen oder im gedehnten Zustand vernachlässigbar zur Größe des Stents beiträgt, so daß der Stent auf normale Weise und ohne übermäßiges Trauma oder übermäßige Beschädigung des Gefäßes eingeführt werden kann. Viele, wenn nicht alle bisher beschriebenen Stentüberzüge sind übermäßig dick, oder es fehlt ihnen die Gleichmäßigkeit, wenn sie in diesem Sinne verwendet werden.

Durch einen Vergleich haben die Anmelder festgestellt, daß natürliche Gewebe ausreichend dünn erhalten und/oder hergestellt werden können. Nach einer bevorzugten Ausführungsform haben die Anmelder zum Beispiel festgestellt, daß selbst ein Perikard vom Rind besonders dünn und gleichmäßig hergestellt werden kann - zum Beispiel nach einem Verfahren, das mindestens einen und vorzugsweise zwei oder drei Schritte zum "trockenen Abschälen" beinhaltet, wie es hier beschrieben wird (das steht im Gegensatz zum einfachen Abschälen im feuchten oder hydratisierten Zustand). Ein bevorzugtes Verfahren ist bei dieser Erfindung ein mehrstufiges Verfahren, welches umfaßt: Zuerst sorgfältiges "trockenes Abschälen" des vakuumgetrockneten Gewebes, zum Beispiel bis zu einer Dicke von 100 μm (Mikron) oder mehr (und vorzugsweise bis zu einer Dicke zwischen etwa 150 und 250 μm), gefolgt von einem zweiten Schritt, bei dem das Gewebe erneut hydratisiert und danach luftgetrocknet wird, wodurch ein kompaktes Gewebe bereitgestellt wird, das eine Enddicke von etwa 1/3 der Dicke des trocken abgeschälten Gewebes, d.h. eine Dicke zwischen etwa 50 und etwa 100 μm , hat. Mit anderen Worten dient das Lufttrocknen des Gewebes dazu, es bis zu einer Größenordnung von etwa 1/4 bis 1/2 und vorzugsweise etwa 1/3 seiner Dicke kompakt zu machen. Das sollte man mit der Dicke von etwa 200 bis etwa 250 μm vergleichen, die typischerweise die geringste Dicke darstellt, die durch einfaches Abschälen des Gewebes im hydratisierten Zustand erreicht werden kann. Außerdem kann der Hersteller durch das Abschälen im trockenen Zustand mehrere Abschälungen des Gewebes vornehmen - verglichen mit dem einfachen Abschälen, das bei hydratisiertem Gewebe typischerweise zulässig ist.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform verwenden die Anmelder einen weiteren Schritt bei der Bearbeitung des Perikards. Dieser Schritt beinhaltet das Behandeln des Gewebes mit einem Desinfektionsmittel, z.B. Natriumhydroxid, um die bereits minimale

Möglichkeit einer Infektion mit Rinderwahnsinn (BSE) weiter zu verringern. Eine solche Behandlung ist nicht nur als wirksame Behandlung für die Verringerung/Eliminierung einer Infektion mit BSE, wenn das Gewebe in dieser Weise verwendet wird, sondern darüber hinaus auch dadurch effektiv, daß das so behandelte Gewebe im Vergleich mit unbehandelten Geweben bessere oder vergleichbare Eigenschaften bietet.

Besonders bevorzugte Gewebe werden aus der Gruppe ausgewählt, die aus Mammalia-Arterien (z.B. Human-Nabelarterien) und fibroserösen und serösen Membranen, einschließlich fibroserösen Membranen, wie Perikard (z.B. Rinder-Perikard) und serösen Membranen, wie Peritoneum (z.B. Peritoneum vom Schwein) besteht. Diese Gewebe werden vorzugsweise in einer Art und Weise erhalten, hergestellt und/oder behandelt, die die Gewebe biologisch kompatibel, zum Beispiel im wesentlichen frei von antigener Wirkung macht. Der Begriff "im wesentlichen frei von antigener Wirkung" bedeutet, daß das Gewebe für diesen Teil des Wirts keine solche antigene oder andere physiologische Reaktion auslöst, daß der Überzug für den gewünschten Zweck ungeeignet wird. Der erfindungsgemäße Stentüberzug kann entweder permanent (d.h. solange vorhanden, wie der Stent selbst an Ort und Stelle bleibt) oder zeitweilig (z.B. innerhalb von Wochen, Monaten oder Jahren entfernbar oder biologisch abbaubar) sein. Solche Gewebe können wiederum wahlfrei auch einer Zellzerstörung unterzogen (decellularized) und/oder vernetzt werden.

Der erfindungsgemäße Überzug kann in jeder geeigneten Form bereitgestellt werden, zum Beispiel als glatte oder texturierte Lagen, Streifen oder in Schlauchform. Bevorzugte Überzüge sind entweder natürlich vorkommende oder so gefertigte (z.B. genähte und/oder versiegelte), daß sie in Schlauchform vorliegen. Besonders bevorzugte Überzüge werden in einer nahtlosen schlauchförmigen Konfi-

guration, z.B. unter Verwendung von Mammalia-Gefäßen wie Human-Nabelarterien oder -venen, bereitgestellt.

Der erfindungsgemäße Stentüberzug ist auch ausreichend dehnbar, damit er vor der Implantation auf einem Stent angeordnet werden kann und sich nach der Implantation mit dem Stent dehnt, damit eine ausreichende Sperrwirkung für Intimahyperplasie geschaffen wird. Diese Dehnbarkeit kann in irgendeiner geeigneten Weise erzielt werden, zum Beispiel durch die Verwendung eines Gewebes mit ausreichender Elastizität, damit es gestreckt und über dem nicht expandierten Stent angeordnet werden kann und dann beim Expandieren des Stents selbst seine Integrität durch eigene Dehnung aufrechterhalten kann. Nach einer anderen und bevorzugten Ausführungsform kann das Gewebe auf dem Stent angeordnet werden, indem es gekräuselt wird oder auf andere Weise in Übereinstimmung mit den Außenabmessungen des nicht expandierten Stents gebracht wird. Nach dem Anordnen innerhalb einer Vene oder Arterie erlaubt es die Kombination von Hydratation und/oder Expansion des Stents, daß der Überzug glatt wird und im wesentlichen in seine ursprünglichen Abmessungen zurückkehrt. Ein solcher Überzug wird deshalb mit ausreichenden Abmessungen bereitgestellt, daß er auf einem expandierten Stent mit einer vorgegebenen Konfiguration und vorgegebenen Abmessungen in seiner Position bleiben kann.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der erfindungsgemäße Stentüberzug dünn, zum Beispiel ausreichend dünn, damit er zeitweilig und reversibel auf einem Stent gekräuselt oder gefaltet werden und dann bei der Expansion des Stents in situ im wesentlichen zu seinen ursprünglichen Abmessungen zurückkehren kann. Ein besonders bevorzugter erfindungsgemäßer Überzug wird zum Beispiel in Form eines Zylinders aus einem Gewebe bereitgestellt, das aus einem dünnen Perikard vom Rind aufgebaut ist, das zu einem dehnbaren Stentüberzug gekräuselt und dort vernetzt wird.

Das Vernetzen an dieser Stelle bietet eine Anzahl von Vorteilen, einschließlich der biologischen Kompatibilität und der Beständigkeit in situ, und dadurch kann der Überzug seine gekräuselte Konfiguration auch leichter beibehalten. Mit anderen Worten werden in einer solchen Ausführungsform die sich überlappenden oder gekräuselten Teile des Gewebes selbst mit anderen Teilen des Gewebes vernetzt. Diese Vernetzung ist ausreichend fest, so daß die Stabilität dieser Kräuselungen bzw. Fältchen bei der Aufbewahrung und dem Einführen verbessert wird, wobei auch das Entfalten der Kräuselungen in situ bei der Expansion des Stents möglich wird. Die Anmelder haben ein Verfahren entwickelt, um ein Perikard vom Rind bereitzustellen, das im Vergleich mit dem ursprünglichen Gewebe besonders dünn ist und überraschenderweise seine anderen erwünschten Eigenschaften, wie Festigkeit, Integrität und biologische Kompatibilität, zum größten Teil oder vollständig beibehält.

Nach einem weiteren Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung eine Kombination bereit, die einen Stent umfaßt, der mit einem natürlichen, wahlfrei behandelten Gewebe des hier beschriebenen Typs überzogen ist. Nach einem weiteren Gesichtspunkt stellt die Erfindung auch einen Überzug, der nach dem hier beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, und auch eine Ausstattung, die einen Stent und einen Überzug umfaßt, so wie er hier beschrieben ist, der auf dem Stent angeordnet werden kann, und auch einen mit einem Überzug versehenen Stent bereit, der mit dieser Ausstattung hergestellt wurde. Nach einem weiteren Gesichtspunkt betrifft die Erfindung die Verwendung eines Stents mit einem hier beschriebenen Überzug als auch eine Arterie, in der ein expandierter, mit einem Überzug versehener Stent angeordnet ist.

Für die Verwendung als erfindungsgemäßer Stentüberzug geeignete Gewebe bieten optimal abgestimmte Eigenschaften, wie Verfügbar-

keit, biologische Kompatibilität, Festigkeit, Möglichkeit einer einfachen Fertigung und Verwendung.

Die Gewebe können aus irgendeiner geeigneten Quelle, z.B. von Mammalia-Geweben, wie Arterien, und auch serösen und fibroserösen Membranen, erhalten werden. Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird die Quelle des Gewebes aus der Gruppe ausgewählt, die aus Perikard vom Rind, Human-Nabelgewebe (z.B. Arterie) und Peritoneum vom Schwein besteht. Die Gewebe werden vorzugsweise fixiert, zum Beispiel durch Vernetzen, damit ihre biologische Kompatibilität verbessert wird. Geeignete Vernetzungsmittel umfassen zum Beispiele Aldehyde, wie Glutaraldehyd, Epoxide, Isocyanate, Carbodiimide, Isothiocyanate, Glycidalether und Acylazide. Die Gewebe können zu irgendeinem geeigneten Zeitpunkt fixiert werden, zum Beispiel vor oder nach dem Reinigen, Formen oder Anordnen auf einem Stent oder Dorn. Nach einer bevorzugten Ausführungsform, bei der zum Beispiel ein Perikard verwendet wird, wird das Gewebe vernetzt, nachdem es auf dem Stent selbst oder einem geeigneten Dorn (zum Beispiel einem mit solchen Abmessungen, daß der Überzug abgenommen und auf dem gewählten Stent angeordnet werden kann) angeordnet und gekräuselt worden ist.

Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird der Überzug nach einem hier beschriebenen Verfahren aus Perikard vom Rind erzeugt, wodurch ein Gewebe mit einer optimalen Kombination von biologischer Kompatibilität, Dicke und anderen physikalischen und physiologischen Eigenschaften bereitgestellt wird.

Für erfindungsgemäße Stentüberzüge vorteilhafte Gewebe bieten eine optimale Kombination von chemischen, physikalischen und physiologischen (z.B. immunologischen) Eigenschaften für die Verwendung als Stentüberzüge. Im bevorzugten Sinn bieten die

Gewebe optimale Kombination solcher Eigenschaften, wie Halt der Naht, Schrumpftemperatur, Zugfestigkeit in Umfangsrichtung und Zugfestigkeit, die jeweils hier bestimmt und beschrieben werden. Im Hinblick auf den Halt der Naht liefern zum Beispiel besonders bevorzugte Gewebe einen Halt der Naht zwischen etwa 10 bis etwa 200 g und stärker bevorzugt zwischen etwa 30 g und etwa 150 g. Bezüglich der Schrumpftemperatur bieten bevorzugte Gewebe Schrumpftemperaturen zwischen etwa 70 und 90°C und vorzugsweise zwischen etwa 80 und etwa 90°C. Bei der Zugfestigkeit in Umfangsrichtung bieten bevorzugte Gewebe etwa 0,2 bis etwa 0,5 N/mm und stärker bevorzugt zwischen etwa 0,3 und etwa 0,4 N/mm. Bevorzugte Gewebe liefern schließlich Zugfestigkeiten zwischen etwa 5 und etwa 15 MPa und stärker bevorzugt zwischen etwa 7 und etwa 12 MPa.

Die erfindungsgemäßen Stentüberzüge können in irgendeiner geeigneten Form oder Konfiguration und in jeder für den gedachten Zweck geeigneten Abmessung hergestellt werden. Das Gewebe kann zum Beispiel in einer flachen (z.B. bahn- oder bandähnlichen) oder Schlauchform bereitgestellt und verpackt werden, wobei eine oder beide Hauptoberflächen wahlfrei texturiert oder modifiziert sind (z.B. durch kovalentes Anbinden, Einschließen und/oder Adsorbieren von biologisch aktiven Faktoren, Gleitmitteln, antimikrobiellen Mitteln und dergleichen).

Siehe zum Beispiel M. Valente et al., "Detoxified Glutaraldehyde Cross-linked Pericardium: Tissue Preservation and Mineralization Mitigation in a Subcutaneous Rat Model", (J. Heart Valve Dis., Mai 1998; 7(3):283-91) und C. Stacchino et al., "Detoxification Process for Glutaraldehyde-treated Bovine Pericardium: Biological, Chemical and Mechanical Characterization", J. Heart Valve Dis. März 1998; 7(2):190-4, deren Inhalt hier als Bezug aufgenommen wird. Diese Artikel beschreiben die Art und Weise, in der Glutaraldehyd

durch die Wirkung der toxischen Aldehydgruppenreste von der Vernetzung eine Kalkablagerung fördert. Die Autoren haben festgestellt, daß eine Behandlung mit Homocysteinsäure (HA) nach dem Fixieren neben der Bindung der Aldehydgruppen und einer Neutralisierung der Toxizität die biologische Kompatibilität durch die stark elektronegative Sulfonsäuregruppe verbessern kann. Außerdem kann das Gewebe mit Markierungen oder anderen geeigneten Mitteln versehen werden, um die bevorzugte Orientierung oder Richtung zu kennzeichnen.

Die erfindungsgemäßen Stentüberzüge können auch so bereitgestellt werden, daß sie sowohl in ihrer eingezwängten (z.B. gekräuselten) als auch expandierten (z.B. uneingezwängten) Form die gewünschten Abmessungen haben. Es können zum Beispiel geeignete Überzüge hergestellt werden, die eine Gesamtlänge zwischen etwa 5 und etwa 50 mm, vorzugsweise zwischen etwa 10 und etwa 30 mm und einen maximalen Durchmesser (z.B. gequollen oder nicht eingezwängt) im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 mm, vorzugsweise von etwa 2 bis etwa 5 mm haben. Solche Überzüge können auch auf einen Durchmesser zwischen etwa 1/2 mm und etwa 5 mm und vorzugsweise zwischen etwa 1 und etwa 3 mm eingezwängt werden (z.B. durch Kräuseln oder Schrumpfen). Besonders bevorzugt sind dünne Überzüge, zum Beispiel jene mit einer mittleren maximalen Wanddicke zwischen etwa 20 und etwa 80 μm und vorzugsweise zwischen etwa 40 und etwa 60 μm .

Wenn der Stentüberzug zum Beispiel in Schlauchform verwendet wird, kann er entweder nahtlos oder genäht sein und wird typischerweise so angepaßt, daß er auf einem Stent mit einer bestimmten Größe oder einem bestimmten Größenbereich angeordnet werden kann. Der Stentüberzug kann auch in irgendeiner geeigneten Weise auf dem Stent angeordnet werden, zum Beispiel kann er gestreckt werden, damit sich der Überzug dehnen kann, auf dem Stent ange-

ordnet werden und in seine ursprünglichen Abmessungen zurückkehren. Die Gewebe können zum Beispiel zu Schläuchen geformt werden, indem zum Beispiel ein flaches Gewebe unter Verwendung von Nähten oder in nahtloser Weise, zum Beispiel mit einem Kleber, zu einer zylindrischen Form verschlossen wird.

Alternativ oder zusätzlich kann der Stentüberzug auf dem Stent gekräuselt (und wahlfrei darauf fixiert oder getrocknet) werden, so daß er sich zum Zeitpunkt der Verwendung durch die Expansion des Stents selbst in situ glättet. Andere wahlfreie Verfahren für die Anwendung des Gewebeüberzugs umfassen das Aufwickeln des Gewebes (z.B. wenn es in Form von Bahnen oder Bändern bereitgestellt wird) und das Abrollen des in einer dem "Donut" ähnlichen, gerollten Konfiguration bereitgestellten Gewebes.

Die erfindungsgemäßen Überzüge können der Verwendung mit irgendeinem geeigneten Stent angepaßt werden, einschließlich der gegenwärtig erhältlichen Stents, wie jenen, die von AngioDynamics ("AngioStent"), AVE ("Micro Stent"), Biotronik ("Biotronik Stent"), Boston Scientific/Medinol and Boston Scientific/SciMed ("NIR"), Cook ("GRI"), C.R. Bard ("Angiomed" und "X-Trode"), Global Therapeutics ("Freedom" und "Freedom Force"), Guidant/ACS ("Multi-Link"), Johnson & Johnson/Cordis ("Palmaz-Schatz", "Crown", "Crossflex"), Medtronic ("Witkor" und "BeStent"), Medtronic/Instent ("CardioCoil"), Pfizer/Schneider ("Wallstent") und Progressive Angioplasty Systems/ACT ("AT-One") geliefert werden.

Solche Stents können sich entweder selbst entfalten (die Marken NIR, Angiomed, Cardiocol und WallStent) oder mit einem Ballon entfaltet werden (wie bei den restlichen oben genannten Gestaltungen) und aus Materialien hergestellt werden, die Platin/Iridium (AngioStent), Tantal/Siliciumcarbid (Biotronik), rostfreien Stahl

(die Marken NIR/Medinol, X-Trode, Freedom und Freedom Force, Multi-Link, Palmaz Schatz, Crown, Crossflex, BeStent), Nitinol (die Marken NIR/SciMed, Angiomed, Cardiocoil, ACT-One), Tantal (die Marken Cordis und Wiktor) und Mehrstofflegierungen (WallStent) enthalten. Die Stents können mit einer Vielzahl von Formen bereitgestellt werden, einschließlich jenen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus sinuskurvenförmigen Einzeldrähten mit länglichen Stacheln, geometrischen Streben, geschlitzten Schläuchen mit Gelenken bzw. Gliederungen (nachfolgend als Gliederungen bezeichnet), flexiblen Wicklungen, flexiblen Wicklungen mit flachen Streben und axialen Stacheln, Wicklungen, grätenförmigen Einzeldrähten, mehrfachen Verbindungen mit Gliederungen, geschlitzten Schläuchen mit spiralförmigen Gliederungen, sinuskurvenförmig gewundenen Wicklungen, sinuskurvenförmigen Einzeldraht-Spiralen, sinuskurvenförmigen Spiralwicklungen, serpentinenförmigen Netzen, spiralförmigen Wicklungen, mehreren tauartig miteinander verbundenen Drähten (brails) und geschlitzten Schläuchen mit einzelnen Gliederungen besteht. Siehe zum Beispiel "Market Pulse, Tabelle 3 unter www.med-device.com/table-three.html, deren Inhalt hier als Bezug aufgenommen wird.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird der schlauchförmige Perikard-Stentüberzug durch ein Verfahren bereitgestellt, das sowohl das Behandeln des Gewebes mit einem Mittel, um die Infektion mit BSE zu vermindern/eliminieren, als auch mindestens einen Schritt zum "Trockenabschälen" beinhaltet, wobei das gesamte Verfahren des Schrittes umfaßt:

- 1) Gewinnen eines Perikards aus einer geeigneten Quelle (z.B. von der USDA zugelassen),
- 2) Reinigen des Gewebes und wahlfrei und vorzugsweise dessen Behandlung, um die Möglichkeit einer Infektion mit BSE zu vermindern/eliminieren,

- 3) Trocknen des Gewebes, z.B. durch Vakuum,
- 4) Abschälen einer oder mehrerer Schichten des Gewebes im trockenen Zustand, wodurch ein Gewebe mit der gewünschten Dicke bereitgestellt wird, und wahlfrei Lufttrocknen des abgeschälten Gewebes, damit es noch kompakter und dünner werden kann,
- 5) wahlfrei Formen des abgeschälten Gewebes zu einer Schlauchform (z.B. durch Kleben und/oder Nähen der anstoßenden oder überlappenden Oberflächen),
- 6) Anordnen des Gewebes auf einem Dorn oder Stent und Befeuchten, damit das Kräuseln und Formen erleichtert wird,
- 7) wahlfrei Vernetzen des Gewebes in der gekräuselten Konfiguration,
- 8) wahlfrei Anbringen des Überzugs am Stent, zum Beispiel mit einer oder mehreren Nähten, und
- 9) Sterilisieren und Verpacken des Überzugs selbst und/oder des mit einem Überzug versehenen Stents.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der nachstehenden nicht begrenzenden Beispiele ausführlicher beschrieben.

BEISPIELE TESTVERFAHREN

Wenn nicht anders angegeben, wurden die verschiedenen hier beschriebenen Materialien nach Standardtests unter Anwendung der nachstehend beschriebenen allgemeinen Verfahren auf ihre physikalische Integrität untersucht. Die Tests erfolgten mit dem Zugtestsystem ChemDyne MC1000 (Columbia Labs. Inc.). Der Halt der Naht wurde nach dem "American National Standard for Cardiovascular Implants - Vaskular Protheses" der Association for the Advancement of Medical Instrumentation (1994) geprüft. Es wurden die Schrumpftemperatur, die Zugfestigkeit in Umfangsrichtung und

der Halt der Naht gemessen, um die physikalische Integrität der Stentüberzüge zu prüfen.

Feuchtigkeitsgehalt

Der Feuchtigkeitsgehalt wurde mit dem Analysegerät "Mettler Toledo HG53 Halogen Moisture Analyzer" analysiert. Es wurde eine Temperatureinstellung von 200°C benutzt. Die Ergebnisse sind als Feuchtigkeitsgehalt in % aufgeführt. Der Feuchtigkeitsgehalt wird nach dem Vakuumtrocknen und nach dem Lufttrocknen bestimmt.

Halt der Naht

Der Test für den Halt der Naht bestimmt die erforderliche Kraft, um eine Naht aus dem Implantat zu ziehen. Die Naht wurde mit einem Faden 5-0 Prolene vorgenommen. Die Nadel wurde so im Gewebe angeordnet, daß die Spitze 2 mm unter der Gewebekante war. Die Naht wird mit einer konstanten Kraft mit einer Bewegung von 100 mm/min mit Stichen mit 20 Hz gezogen. Der Test für den Halt der Naht erfolgte mit dem Zugtestsystem ChemDyne MC1000 (Columbia Labs. Inc.). Der Halt der Naht wurde nach dem "American National Standard for Cardiovascular Implants - Vascular Prostheses" der Association for the Advancement of Medical Instrumentation (1994) geprüft.

Spannung-Dehnung

Der Spannungs-Dehnungs-Test erfolgte mit dem Zugtestsystem ChemDyne MC1000 (Columbia Labs, Inc.). Der Spannungs-Dehnungs-Test gibt die Zugeigenschaften in einer Richtung, wie Zugfestigkeit, Reißdehnung und Youngscher Modul, an.

Schrumpftemperatur

Die Schrumpftemperatur ist die Temperatur, bei der das Kollagen denaturiert. Die Schrumpftemperatur wurde mit einer Vorlast von 30 g in einem Wasserbad bei ständig steigender Temperatur gemessen. Die Schrumpftemperatur wurde mit dem Winkel- bzw. Knieverfahren berechnet. Die Schrumpftemperatur hängt vom verwendeten Vernetzungsmittel ab.

Zugfestigkeit in Umfangsrichtung

Die Zugfestigkeit in Umfangsrichtung wurde mit einem Überzug in Schlauchform gemessen. Ein Segment mit 3 mm wurde auf zwei abgerundete Stifte gegeben. Dann wurde es mit 50 mm/min gedehnt, bis der Bruchpunkt erreicht war. Die Zugfestigkeit in Umfangsrichtung wurde als Höchstbelastung, geteilt durch das Doppelte der Länge in N/mm, Kraft/2*L definiert. Es wurden auch Messungen zur Verschiebung gegenüber der Kraft vorgenommen.

BEISPIEL 1

Stentüberzug aus einer Human-Nabelschnurarterie ("HUCA")

Aus einer Human-Nabelschnurarterie wird ein Gewebezylinder aufgebaut, der zu einem expandierbaren Stentüberzug gekräuselt wird.

Gereinigte frische Human-Nabelschnurarterien (HUCA) wurden aus Krankenhausstationen erhalten, mit Wasser gespült und bis zur Verwendung eingefroren. Die Gewebe wurden in ultrafiltriertem, deionisiertem (UFDI) Wasser gespült und in 2 l UFDI-Wasser gegeben, das zwei Wochen lang von Montag bis Freitag täglich gewechselt wurde. Die Arterien wurden von der Nabelschnur abgetrennt, indem ein Dorn mit einem Durchmesser von 2 mm in die Arterien eingeschoben und der Rest der Nabelschnur sorgfältig abgestreift

wurde. Das überschüssige Gewebe wurde vorsichtig von den Arterien entfernt. Die auf diese Weise präparierten Arterien wurden bis zur Weiterbehandlung bei 4°C in 70 % Ethanol aufbewahrt.

Nach dem Abtrennen vom umgebenden Gewebe wurde die HUCA auf Dorne mit 3 bis 4 mm Durchmesser aus Polyfluortetraethylen (PTFE) gesteckt. Nach dem Anordnen auf den Dornen wurden die HUCA-Stentüberzüge fixiert, indem sie 48 Stunden in eine Lösung mit pH = 7,4 bis 8,4 gegeben wurden, die 0,25 % Glutaraldehyd (Electron Microscopy Sciences), 0,9 % NaCl (Fisher) und 0,02 % Natriumbicarbonat (Sigma) enthielt. Dann wurden die Gewebe von den PTFE-Dornen genommen und in UFDI-Wasser gegeben.

Die fixierten Gewebe wurden in Segmente mit 30 mm geschnitten, und von einem Ende wurde ein Querschnitt mit 2 mm genommen, der der Messung der Wanddicke diente. Dann wurden die Segmente auf PTFE-Dorne mit 1,5 mm Durchmesser gesteckt. Das Gewebe wurde sorgfältig befeuchtet (dampened) und durch eine Rollbewegung auf einem einfachen Linttuch auf kleinere Dorne gekräuselt. Jede Kräuselung war sehr gering, fast nicht feststellbar, wodurch das Ganze wie die deckungsgleiche Oberfläche auf den Dornen mit 1,5 mm aussah. Nachdem das Kräuseln abgeschlossen war, wurden die Überzüge luftgetrocknet und sterilisiert, indem sie zwei Wochen in eine Lösung von 70 % EtOH und 1 % Propylenoxid gegeben wurden, danach wurden sie in eine Aufbewahrungslösung mit 1 % Propylenoxid gegeben.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt. Die Ergebnisse stimmen mit den Daten für eine in 1 % Glutaraldehyd vernetzte Human-Nabelschnurvene überein.

Der erfindungsgemäße Stentüberzug kann im Operationssaal über den Stent gezogen oder vor dem Verpacken mit einem Stent verbun-

den werden. Der Stentüberzug ist durch Kräuseln und Trocknen des Gewebes so gestaltet, daß er über den Stent gedehnt werden kann. Nach dem Kräuseln kann das Gewebe in situ gestreckt werden und kehrt genau in die ursprüngliche, ungekräuselte Gestalt zurück. Das ist von Vorteil, da es einen genauen Sitz auf dem Stent ergibt. Der Stentüberzug, der aus einer Human-Nabelschnurarterie hergestellt ist, ist äußerst dünn, er trägt nur mit einer Dicke von weniger als 200 µm zum Durchmesser des Stents bei. Erfahrungen des Anmelders mit arteriellen und vaskulären Implantaten, die aus mit Glutaraldehyd vernetztem Gewebe erzeugt wurden, zeigen, daß keine mit der Gewebe/Blut-Oberfläche verbundenen Probleme zu erwarten sind. Der Wassergehalt des trockenen Gewebes beträgt vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Gewebes.

TABELLE 1 Testergebnisse eines HUCA-Stentüberzugs			
Testparameter	Halt der Naht (g)	Schrumpf- temperatur (°C)	Zugfestigkeit in Um- fangsrichtung (N/mm)
Durchschnitts- wert	41,9	81,8	0,403
Standardab- weichung	20,3	1,7	0,177
Anzahl der Proben	5	6	5

BEISPIEL 2a

Dünner Stentüberzug aus Perikard vom Rind

Von einem dünnen Perikard vom Rind wird ein Gewebezylinder gefertigt, der zu einem dehnbaren Stentüberzug gekräuselt wird.

Das Perikard vom Rind wurde in den USA von von der USDA inspierten gesunden Kühen mit einem Mindestalter von 12 Monaten erhalten. Frisches Perikard wurde gewonnen und durch eine Reihe aus drei Kochsalzspülungen, gefolgt von einer abschließenden Spülung mit eiskaltem Wasser geleitet. Das überschüssige Wasser wurde aus den Geweben gequetscht, und sie wurden für die Behandlung am nächsten Tag über Nacht bei 0 bis 4°C aufbewahrt. Das Gewebe wurde dann frisch verwendet oder bei -20°C gelagert. Dann wurde das Perikard von Fremdgewebe befreit und für die weitere Behandlung in 10 cm x 10 cm Quadrate geschnitten.

Behandlung mit Natriumhydroxid

Das Gewebe wurde 1 Stunde in 1 m NaOH gegeben, wobei 200 ml 1 m NaOH pro Herzbeutel verwendet wurden. Nach 1 Stunde wurde das Gewebe in UFDI-Wasser gespült und in 50 mM Citratpuffer, 200 ml Puffer pro Beutel, gegeben. Der Puffer wurde 3 Stunden lang stündlich ausgetauscht. Als das Gewebe einen pH-Wert von 6,5 bis 7,5 hatte, wurde es über Nacht in ein Wasserbad gegeben.

Vakuumtrocknen/Abschälen

Dann wurde das Gewebe in Drahtgittergestelle gegeben und vakuumgetrocknet, bis das Gewebe einen Wassergehalt von weniger als 15 % Feuchtigkeit hatte. Das Gewebe wurde bei 115 mTorr in einem Vakuumtrockner Virtis Genesis gegeben. Das Gewebe wurde

auf jeder Seite getrimmt, und die glänzende Seite wurde bis zu einer Dicke von weniger als 250 µm abgeschält.

Lufttrocknen

Das Gewebe wurde mit UFDI-Wasser (ultrafiltriertes, deionisiertes Wasser) befeuchtet und mit der glänzenden Seite nach unten auf einen sauberen transparenten Film oder eine andere sehr glatte Oberfläche gelegt. Nachdem das Gewebe luftgetrocknet war, hatte es einen Feuchtigkeitsgehalt von weniger als 18 % Wasser und war im Verlauf des Trocknens bis zu einer Enddicke von weniger als 100 µm kompakt geworden.

Test

Es wurden die verschiedenen oben beschriebenen Tests vorgenommen, deren Ergebnisse in den folgenden Tabellen 2a und 2b aufgeführt sind und die mit anderen mit Glutaraldehyd vernetzten Perikardprodukten von Bio Vascular, Inc. übereinstimmten. Das als Beispiel aufgeführte Verfahren umfaßt das Abschälen des Perikardgewebes im trockenen Zustand und das anschließende erneute Hydratisieren und Lufttrocknen. Durch diese Schritte kann das Gewebe viel dünner als in dem Fall sein, bei dem kein Abschälen vorgenommen wurde. Zusätzlich zu dieser Dünnhheit des Gewebes behält das Gewebe auch die deutlichen physikalischen Eigenschaften eines Perikards vom Rind bei.

Herstellung eines Stentüberzugs

Das wie oben präparierte Perikardgewebe wurde auf 30 mm Länge und 16 mm Breite geschnitten, um einen Schlauch mit 4 mm Durchmesser (30 mm Länge) mit einer Überlappung mit 2 bis 3 mm für die Befestigung und mit unterschiedlichen Durchmessern mit 2

mm Überlappung für die Befestigung herzustellen. Es wurde eine Gelatinesuspension hergestellt, wobei Gelatinegranulat vom Schwein (Sigma) und eine 0,1%ige Essigsäurelösung (Aldrich) verwendet wurden. Das Gewebe wurde mit der glänzenden Seite nach oben an einem PTFE-Dorn angeordnet, und jede Kante wurde mit der Gelatinesuspension überzogen. Die Gewebekanten wurden durch leichtes Rollen des Dorns miteinander verklebt, und die Überzüge ließ man trocknen.

Als die Schläuche trocken waren, wurden sie von den PTFE-Dornen genommen und auf PTFE-Dorne mit einem Durchmesser von 1,5 mm gesteckt. Die Gewebe wurden sorgfältig befeuchtet und durch die Rollbewegung mit einem einfachen Linttuch auf die kleineren Dorne gekräuselt. Jede Kräuselung war sehr gering, fast nicht feststellbar, wodurch das Ganze wie die deckungsgleiche Oberfläche der Dorne mit 1,5 mm aussah. Nachdem das Kräuseln abgeschlossen war, wurden die Überzüge luftgetrocknet.

Die getrockneten, gekräuselten Stentüberzüge wurden 48 Stunden bei einem pH-Wert von 7,4 bis 8,4 in 0,25 % Glutaraldehyd (Electron Microscopy Sciences), 0,9 % NaCl (Fisher), 0,02 % Natriumbicarbonat (Sigma) gegeben. Nach dem Fixieren wurden die Überzüge mit deionisiertem Wasser gespült und 2 Wochen in eine Lösung von 70 % EtOH und 1 % Propylenoxid gegeben und danach in eine Aufbewahrungslösung mit 1 % Propylenoxid gegeben.

TABELLE 2a Testergebnisse des BP- Stentüberzugs			
Testparameter	Halt der Naht (g)	Schrumpf- temperatur (°C)	Zugfestigkeit in Um- fangsrichtung (N/mm)
Durchschnitts- wert	64,7	83,8	0,33
Standardab- weichung	29,7	1,3	0,23
Anzahl der Proben	6	6	5

TABELLE 2b Ergebnisse des Dehnungs-Spannungs-Tests des für einen Stentüberzug verwendeten BP (in Form einer Lage)				
Testparameter	Dicke (mm)	Zugfestig- keit (MPa)	Reiß- dehnung (%)	Youngscher Modul (MPa)
Durchschnitts- wert	0,088	9,6	16,7	43,8
Standardab- weichung	0,030	2,9	4,1	17,1
Anzahl der Proben	6	6	6	6

Ein auf diese Weise hergestellter Stentüberzug aus dünnem Perikard vom Rind kann im Operationssaal über den Stent gezogen werden. Der erfindungsgemäße Stentüberzug ist so gestaltet, daß er über den Stent gedehnt werden kann, indem zum Beispiel das Gewebe vor dem Fixieren mit Glutaraldehyd gekräuselt wird. Nach dem Vernetzen kann das Gewebe gestreckt werden und kehrt in die ursprüngliche gekräuselte Gestalt zurück. Das ist von Vorteil, da es zu einem genauen Sitz auf dem Stent führt. Dieser Stentüberzug, der aus ab-

geschältem Perikard vom Rind hergestellt wurde, ist äußerst dünn, er trägt mit einer Dicke von weniger als 200 µm zum Durchmesser des Stents bei.

VERGLEICHSPBEISPIEL 2b

Herstellung eines feucht abgeschälten Perikards vom Rind

Perikard vom Rind wurde im hydratisierten ("feuchten") Zustand abgeschält, um seine physikalischen Eigenschaften zu testen und diese mit denen des trocken abgeschälten Perikards zu vergleichen, das in Beispiel 2a beschrieben ist.

Hydratisiertes Perikard wurde wie folgt hergestellt:

- 1) Frisches Perikard vom Rind wurde in der gleichen Weise wie oben beschrieben erhalten,
- 2) das Perikard wurde abgeschält, indem eine Kante einer Ecke eines rechtwinkligen Gewebestücks (etwa 10 cm x 6 cm) mit einer Pinzette festgehalten und die andere Kante der gleichen Ecke mit einer anderen Pinzette festgehalten wurden und das Gewebe vorsichtig abgezogen wurde,
- 3) das abgelöste Gewebe wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur in eine Lösung von 0,25 % Glutaraldehyd, 0,9 % NaCl und 0,02 % Natriumbicarbonat gegeben, damit das Gewebe vernetzt. Das Gewebe war nach dem Vernetzen etwa 100 bis 400 µm dick,
- 4) die physikalischen Parameter wurden bestimmt und sind in der folgenden Tabelle 2c zusammengefaßt.

TABELLE 2c Ergebnisse des Dehnungs-Spannungs-Tests bei feucht abgeschältem Perikard vom Rind				
Testparameter	Dicke (mm)	Zugfestigkeit (MPa)	Reißdehnung (%)	Youngscher Modul (MPa)
Durchschnittswert	0,23	6,1	34,5	9,2
Standardabweichung	0,09	3,7	24,9	7,5
Anzahl der Proben	6	6	6	6

Es ist erkennbar, daß die Abstimmung der physikalischen Eigenschaften des trocken abgeschälten Perikards deutlich besser als die des feucht abgeschälten Gewebes sind, das trifft besonders für die Dicke und die Festigkeit (z.B. Youngscher Modul) zu.

BEISPIEL 3

Stentüberzug aus dem Peritoneum vom Schwein

Aus dem Peritoneum vom Schwein wurde ein Gewebezylinder hergestellt und in die Form eines dehnbaren Stentüberzugs gekräuselt.

Sauberes, frisches Peritoneum vom Schwein wurde von 2 Wochen alten Schweinen erhalten. Das Gewebe war dem unteren Bereich der Bauchhöhle entnommen, in deionisiertem Wasser gespült und für den Versand in 50 % Ethanol aufbewahrt worden.

Das Gewebe wurde in ultrafiltriertem, deionisiertem (UFDI) Wasser gespült und von nicht zugehörigem Fettgewebe gereinigt und die Kanten wurden getrimmt. Dann wurde das Gewebe 48 Stunden in eine Lösung von Ethylacetat und Methanol mit 2:1 (Fisher) gegeben. Anschließend wurde das Gewebe mindestens 24 Stunden in

UFDI-Wasser gespült. Die glänzenden Seiten wurden in UFDI-Wasser gegeben und danach wurde die glänzende Seite nach unten auf einen transparenten Film gelegt, damit das Lufttrocknen in einem sauberen Raum der Klasse 10.000 erfolgen konnte. Das Gewebe wurde auf 2,5 cm Länge und 16 mm Breite geschnitten, um Schläuche mit einem Durchmesser von 4 mm herzustellen. Es wurde eine Gelatinesuspension hergestellt, wobei Gelatinegranulat (Sigma) und eine 0,1%ige Essigsäurelösung (Aldrich) verwendet wurden. Das Gewebe wurde mit der glänzenden Seite nach oben an einem PTFE-Dorn angeordnet und jede Kante wurde mit der Gelatinesuspension beschichtet. Die Gewebekanten wurden durch leichtes Rollen des Dorns miteinander verklebt. Die Überzüge konnten trocknen.

Als die 4 mm Schläuche trocken waren, wurden sie von den PTFE-Dornen genommen auf PTFE-Dorne mit 1,5 mm Durchmesser gesteckt. Das Gewebe wurde sorgfältig befeuchtet und durch Rollbewegung auf einem einfachen Linttuch auf kleinere Dorne gekräuselt. Jede Kräuselung war sehr gering, fast nicht feststellbar, wodurch das Ganze wie die deckungsgleiche Oberfläche auf den 1,5 mm Dornen aussah. Als das Kräuseln beendet war, wurden die Überzüge luftgetrocknet. Die getrockneten, gekräuselten Stentüberzüge wurden 48 bis 72 Stunden bei pH = 7,4 bis 8,4 in 0,25 % Glutaraldehyd (Elektron Microscopy Sciences), 0,9 % NaCl (Fisher), 0,02 % Natriumbicarbonat (Sigma) gegeben. Nach dem Fixieren wurden die Überzüge mit einer Kochsalzlösung gespült und 2 Wochen in eine Lösung von 70 % EtOH und 1 % Propylenoxid gegeben und danach in eine Aufbewahrungslösung mit 1 % Propylenoxid gesteckt.

Die Ergebnisse dieser Tests sind in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt und stimmten mit den anderen mit Glutaraldehyd vernetzten Produkten von Bio Vascular, Inc. überein.

TABELLE 3 Testergebnisse eines PP-Stentüberzugs			
Testparameter	Halt der Naht (g)	Schrumpf- temperatur (°C)	Zugfestigkeit in Um- fangsrichtung (N/mm)
Durchschnitts- wert	126,3	88,9	0,362
Standardab- weichung	83,4	0,8	0,172
Anzahl der Proben	10	4	5

Es wurde ein Stentüberzug entwickelt, der im Operationssaal über den Stent gezogen werden kann. Der Stentüberzug ist so gestaltet, daß er über den Stent gedehnt werden kann. Das Gewebe wird gekräuselt, bevor es in die Lösung für die Vernetzung mit Glutaraldehyd gelangt. Nach dem Vernetzen kann das Gewebe gedehnt werden und kehrt in die ursprüngliche gekräuselte Konfiguration zurück. Das ist von Vorteil, da es zu einem exakten Sitz auf dem Stent führt. Dieser Stentüberzug aus Peritoneum vom Schwein ist äußerst dünn, er trägt nur mit einer Dicke von weniger als 200 µm zum Durchmesser des Stents bei.

Schutzansprüche

1. Stentüberzug, dadurch gekennzeichnet, daß er natürliches Gewebe umfaßt, das so bemessen und angepaßt ist, daß es über einen expandierbaren Stent gezogen und in situ bei der Expansion des Stents in einer Weise gedehnt werden kann, daß der Überzug seine Integrität beibehält und das Auftreten und/oder Ausmaß von Intimahyperplasie im Vergleich mit einem Stent ohne diesen Überzug verringert.
2. Stentüberzug nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Gewebe festes, von Mammalia stammendes Gewebe ist und ausreichend dünn ist, um den nicht expandierten Stent in situ anzuordnen, und für eine längere Verwendung in vivo ausreichend biologisch kompatibel ist.
3. Stentüberzug nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 250 µm liefert.
4. Stentüberzug nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 100 µm liefert.
5. Stentüberzug nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Gewebe aus Mammalia-Arterien, fibroserösen Membranen und serösen Membranen ausgewählt ist.

6. Stentüberzug nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Mammalia-Arterien Nabelarterien umfassen, die fibroserösen Membranen Perikard umfassen und die serösen Membranen Peritoneum umfassen.
7. Stentüberzug nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug nach einem Verfahren in permanenter Form hergestellt wird, das das chemische Vernetzen des Gewebes umfaßt.
8. Stentüberzug nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug in Form ebener oder texturierter Bahnen, Streifen oder in Schlauchform bereitgestellt wird.
9. Stentüberzug nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug in Schlauchform bereitgestellt wird.
10. Stentüberzug nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug mit der Konfiguration eines nahtlosen Schlauchs bereitgestellt wird.
11. Kombination, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Stent umfaßt, der mit einem Stentüberzug nach Anspruch 1 überzogen ist.
12. Kombination nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus sich selbst entfaltenden Stents und mit einem Ballon entfalteten Stents ausgewählt ist.
13. Kombination nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus einem Material hergestellt ist, das aus

Platin/Iridium, Tantal/Siliciumcarbid, rostfreiem Stahl, Nitinol, Tantal und Mehrstofflegierungen ausgewählt ist.

14. Kombination nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent in einer Form bereitgestellt wird, die aus sinuskurvenförmigen Einzeldrähten mit länglichen Stacheln, geometrischen Streben, geschlitzten Schläuchen mit Gliederungen, flexiblen Wicklungen, flexiblen Wicklungen mit flachen Streben und axialen Stacheln, Wicklungen, grätenförmigen Einzeldrähten, mehrfachen Verbindungen mit Gliederungen, geschlitzten Schläuchen mit spiralförmigen Gliederungen, sinuskurvenförmig gewundenen Wicklungen, sinuskurvenförmigen Einzeldraht-Spiralen, sinuskurvenförmigen Spiralwicklungen, serpentinenförmigen Netzen, spiralförmigen Wicklungen, mehreren tauartig miteinander verbundenen Drähten und geschlitzten Schläuchen mit einzelnen Gliederungen ausgewählt ist.
15. Kombination nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 250 µm liefert und das natürliche Gewebe aus Mammalia-Arterien, fibroserösen Membranen und serösen Membranen ausgewählt ist.
16. Kombination nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 100 µm liefert und die Mammalia-Arterien Nabelarterien umfassen, die fibroseröse Membranen Perikard umfassen und die serösen Membranen Peritoneum umfassen.
17. Kombination nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug nach einem Verfahren in perma-

nenter Form hergestellt wird, das das chemische Vernetzen des Gewebes umfaßt.

18. Kombination nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug in Form ebener oder texturierter Bahnen, Streifen oder in Schlauchform bereitgestellt wird.
19. Kombination nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus selbst sich entfaltenden Stents und mit einem Ballon entfalteten Stents ausgewählt ist, der Stent aus einem Material hergestellt ist, das aus Platin/Iridium, Tantal/Siliciumcarbid, rostfreiem Stahl, Nitinol, Tantal und Mehrstofflegierungen ausgewählt ist, der Stent in einer Form bereitgestellt wird, die aus sinuskurvenförmigen Einzeldrähten mit länglichen Stacheln, geometrischen Streben, geschlitzten Schläuchen mit Gliederungen, flexiblen Wicklungen, flexiblen Wicklungen mit flachen Streben und axialen Stacheln, Wicklungen, grätenförmigen Einzeldrähten, mehrfachen Verbindungen mit Gliederungen, geschlitzten Schläuchen mit spiralförmigen Gliederungen, sinuskurvenförmig gewundenen Wicklungen, sinuskurvenförmigen Einzeldraht-Spiralen, sinuskurvenförmigen Spiralwicklungen, serpentinenförmigen Netzen, spiralförmigen Wicklungen, mehreren tauartig miteinander verbundenen Drähten und geschlitzten Schläuchen mit einzelnen Gliederungen ausgewählt ist, und der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 250 µm liefert und das natürliche Gewebe aus Mammalia-Arterien, fibroserösen Membranen und serösen Membranen ausgewählt ist.
20. Kombination nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 100 µm liefert und die Mammalia-Arterien Nabelarterien um-

fassen, die fibroseröse Membranen Perikard umfassen und die serösen Membranen Peritoneum umfassen.

21. Kombination aus Stent und Stentüberzug nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß diese Kombination in einer gedehnten Form vorliegt, wobei der Überzug der Innenoberfläche eines Gefäßes gegenüberliegt.
22. Expandierte Kombination nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent aus selbst entfaltenden Stents und mit einem Ballon entfalteten Stents ausgewählt ist, der Stent aus einem Material hergestellt ist, das aus Platin/Iridium, Tantal/Siliciumcarbid, rostfreiem Stahl, Nitinol, Tantal und Mehrstofflegierungen ausgewählt ist, der Stent in einer Form bereitgestellt wird, die aus sinuskurvenförmigen Einzeldrähten mit länglichen Stacheln, geometrischen Streben, geschlitzten Schläuchen mit Gliederungen, flexiblen Wicklungen, flexiblen Wicklungen mit flachen Streben und axialen Stacheln, Wicklungen, grätenförmigen Einzeldrähten, mehrfachen Verbindungen mit Gliederungen, geschlitzten Schläuchen mit spiralförmigen Gliederungen, sinuskurvenförmig gewundenen Wicklungen, sinuskurvenförmigen Einzeldraht-Spiralen, sinuskurvenförmigen Spiralwicklungen, serpentinenförmigen Netzen, spiralförmigen Wicklungen, mehreren tauartig miteinander verbundenen Drähten und geschlitzten Schläuchen mit einzelnen Gliederungen ausgewählt ist, und der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 250 µm liefert und das natürliche Gewebe aus Mammalia-Arterien, fibroserösen Membranen und serösen Membranen besteht.
23. Expandierte Kombination nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentüberzug eine Dicke von weniger als etwa 100 µm liefert und die Mammalia-Arterien

27.10.99

Nabelarterien umfassen, die fibroseröse Membranen Perikard umfassen und die serösen Membranen Peritoneum umfassen.

DE 299 17 306 U1